

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

**As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problems Mailbox.**

Doc. 1-1 on ss 6 from WPIL using MAX

New N-succinyl chitosan medical material - has chitosan cross-linked with hexa:methylene diisocyanate and has high bio-compatibility

Patent Number : **JP03165775**

International patents classification : A61L-015/16 A61L-027/00 C08B-037/00

• **Abstract :**

JP3165775 A New medical material is made of N-succinyl chitosan. The deg. of succinylation to all the amino gps. of the chitosan is pref. 55 mol.%. Chitosan is pref. cross-linked pref. with hexamethylene diisocyanate. Chitosan is pref. an original material for: (A) artificial skins or wound-covering materials; (B) artificial blood vessels; (C) adhesion-preventing films; or (D) hemostatic materials. Chitosan is pref. porous or film. **USE/ADVANTAGE** - Material has high bio-compatibility, causing no antigenic troubles. By combining with various deriva., it can have an effect of promoting wound healing, an anti-thrombotic effect, and a hemostatic effect. In an example, any chitosan soluble in acid is available. Chitosan pref. has a deacetylation deg. of at least 45%. Succinylation is done by ordinary methods. Cross-linking is usually done with a difunctional agent or radiation. Pref. cross-linking agents include hexamethylene diisocyanate and glutaraldehyde. (Dwg.0/0)

• **Publication data :**

Patent Family : JP03165775 A 19910717 DW1991-35 * AP:
1989JP-0305763 19891124

Priority n° : 1989JP-0305763 19891124

Covered countries : 1

Publications count : 1

• **Accession codes :**

Accession N° : 1991-256053 [35]

Sec. Acc. n° CPI : C1991-110892

Sec. Acc. n° non-CPI : N1991-195160

• **Patentee & Inventor(s) :**

Patent assignee : (KATA-) KATAKURA CHIKKARIN CO LTD

• **Derwent codes :**

Manual code : CPI: A10-E09 A10-E17
A12-V02 A12-V03A D09-C01B D09-C04B

Derwent Classes : A96 D21 D22 P34

• **Update codes :**

Basic update code : 1991-35

⑩ 日本国特許庁(JP)

⑪ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

平3-165775

⑬ Int. Cl.³

A 61 L 27/00
15/16
27/00

識別記号

V

庁内整理番号

6971-4C

P

6971-4C

C

6971-4C

Z

6971-4C

7624-4C

6779-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)7月17日

// C 08 B 37/00

A 61 L 15/01

審査請求 有 請求項の数 10 (全5頁)

⑮ 発明の名称 サクシニルキトサンより構成された医用材料

⑯ 特 願 平1-305763

⑰ 出 願 平1(1989)11月24日

⑱ 発 明 者 黒 柳 能 光

東京都八王子市桐田町1222-1 八王子はざま住宅511号

⑲ 発 明 者 堀 内 健 太 郎

茨城県土浦市大字常名字向荒久5508 片倉チツカリン株式

会社筑波総合研究所R&Dセンター内

⑳ 出 願 人 片倉チツカリン株式会
社

東京都千代田区大手町1丁目2番3号

㉑ 代 理 人 弁理士 平木 祐輔

外1名

明 細 書

1. 発明の名称

サクシニルキトサンより構成された医用材料

2. 特許請求の範囲

1. N-サクシニルキトサンより構成されたことを特徴とする医用材料。

2. N-サクシニルキトサンの全アミノ基の15～55モル％がサクシニル化されていることを特徴とする請求項1に記載の医用材料。

3. N-サクシニルキトサンが架橋されていることを特徴とする請求項1又は2に記載の医用材料。

4. N-サクシニルキトサンがジイソシアン酸ヘキサメチレンで架橋されていることを特徴とする請求項3に記載の医用材料。

5. N-サクシニルキトサンが、人工皮膚または創傷カバー材を製作する材料であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の医用材料。

6. N-サクシニルキトサンが、人工血管を製作

する材料であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の医用材料。

7. N-サクシニルキトサンが、癒着防止膜を製作する材料であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の医用材料。

8. N-サクシニルキトサンが、止血材を製作する材料であることを特徴とする請求項1ないし4のいずれかに記載の医用材料。

9. N-サクシニルキトサンが、多孔質状に加工されたものであることを特徴とする請求項1ないし8のいずれかに記載の医用材料。

10. N-サクシニルキトサンが、フィルム状に加工されたものであることを特徴とする請求項1ないし8のいずれかに記載の医用材料。

3. 発明の詳細な説明

(産業上の利用分野)

本発明は、N-サクシニルキトサンからなる生体適合性の優れた医用材料およびその製造法に関し、詳しくは、創傷カバー材、人工皮膚、人工血管または止血材などに応用することのできる医用

材料およびその製造法に関する。

〔従来の技術〕

キトサンはカニやエビ等の甲殻類の甲皮に存在するキチン（N-アセチル-β-D-グルコサミンを主構成単位とする）を濃アルカリで処理することによって得られる塩基性多糖である。キトサンは、化学構造的にはD-グルコサミンがβ-(1→4)結合したものであるが、キチンを濃アルカリで処理する時の条件によってグルコサミンのN-アセチル基が残り、通常は、β-D-グルコサミンとN-アセチル-β-D-グルコサミンの共重合体の構造になっている。

近年、キトサン及びその誘導体のバイオマテリアルとしての研究が盛んに行われており、吸収性縫合糸、人工血管、薬物徐放担体、創傷被覆材等への応用が研究されている。しかし、キトサン及びその誘導体は親水性高分子であるため、含水状態での機械的強度が弱いという欠点をもっている。人工血管等に用いるにはそのものだけでは満足な性能のものは得られなかった。

材料。

2. 全アミノ基の15～55モル％がサクシニル化されたN-サクシニルキトサンより構成された医用材料。
3. 上記N-サクシニルキトサンがジイソシアヌ酸ヘキサメチレン等の架橋剤で架橋されている医用材料。
4. 創傷被覆材、人工血管、密着防止膜、止血材等として有用な上記医用材料。
5. 多孔質体、フィルム状に加工された上記医用材料。

本発明のN-サクシニルキトサンからなる医用材料は、N-サクシニルキトサンの溶液、分散液またはゲルを凍結乾燥して多孔質状に加工する方法、またはN-サクシニルキトサンを成形して、フィルム状または膜状に加工する方法等によって製造される。

本発明のN-サクシニルキトサンは、キトサンをサクシニル化することによって得られるが、N-サクシニルキトサンの調製に使用するキトサン

また、キトサンは生体に存在しない多糖類であり、生体にとって明らかに異物であるので、これをそのまま生体に適用すると、長期にわたり体内に残留し、炎症反応がいつまでも終息しない。このように、キトサン単独では、医用材料としての応用が困難であり、またコラーゲンを加えて生体適合性を向上する方法も未だ不充分であって、キトサンの臨床的な実用化に到っていない。

〔発明が解決しようとする課題〕

本発明者らは、キトサンについて永年にわたって研究を続けてきたが、キトサンを化学的に修飾してキトサン誘導体、すなわちN-サクシニルキトサン、としたものは従来技術の上記問題点を解決し医用材料として充分に使用できることを見出し、これらの知見に基づいて本発明に到達した。

〔課題を解決するための手段〕

本発明は、臨床応用可能な生体適合性の優れたキトサン誘導体を提供することにより、その構造の概要は次のようである。

1. N-サクシニルキトサンより構成された医用

は、キチンを濃アルカリによる脱アセチル化して得られたものであって、酸に溶解するものであれば、いかなるものであっても、これを使用することができるが、脱アセチル化度が少なくとも45％であるものを使用するのが好ましい。

本発明のN-サクシニルキトサン医用材料を二官能性の架橋剤で処理するか、または放射線を照射することによって架橋し、それによって医用材料の強度や吸水性を向上することができる。

医用材料の架橋における二官能性の架橋剤は、二以上の官能基を有するものであれば、いかなるものであっても、これを使用することができるが、ヘキサメチレンジイソシアネートまたはグルタルアルデヒドを使用するのが好ましい。二官能性の架橋剤は、予めN-サクシニルキトサンの溶液または分散液に加え、フィルム状、膜状または多孔質状に成形した後に架橋反応をさせることもできるが、N-サクシニルキトサンをフィルム状、膜状または多孔質状に成形した後、成形品を架橋剤の溶液に浸漬するか、あるいは成形品に放射線を

照射し、それによって架橋反応を行わせることもできる。放射線としては、紫外線、ガンマ線などの粒子線のいかなるものであっても、これを使用することができるが、紫外線またはガンマ線を使用するのが好ましい。

本発明のN-サクシニルキトサン医用材料は、フィルム状、膜状または多孔質状の成形品の形で使用されるが、それ以外の医用材料と組合わせて使用することもできる。フィルム状、膜状または多孔質状の成形品の形において使用する例として創傷被覆材、止血材または癒着防止膜としての使用があり、また他の医用材料と組合わせて使用する例としては、合成高分子材料でつくられた人工血管やカテーテルの内面や外面のコーティングとしての使用がある。このような合成高分子の医用材料のコーティングとして使用するには、N-サクシニルキトサンの溶液に合成高分子の医用材料を浸漬した後乾燥する方法、N-サクシニルキトサンの粘ちょうな溶液または分散液を合成高分子の医用材料に塗布した後乾燥する方法、または乾

燥以前に、カルボン酸無水物または他の反応剤と複合材を反応させて、化学的な処理を行なった後に乾燥する方法がある。このような本発明のN-サクシニルキトサンを他の医用材料と組合わせたものは、その表面が本発明のN-サクシニルキトサンによって被覆されており、乾燥して得られた医用材料の表面はフィルム状または膜状であり、さらに凍結乾燥して得られた医用材料の表面は多孔質状であって、その生体適合性は向上したものとなっている。

N-サクシニルキトサンにヘパリンを含ませたものはすぐれた抗血栓性を有していて、血管壁に塗布したりまた人工血管としての応用に適しており、さらにN-サクシニルキトサンにプロタミンを含ませたものはすぐれた血液凝固作用を有していて、止血材としての応用に適している。

以下において、実施例により本発明をさらに詳細に説明するが、本発明はこれらの例に限定されるものではない。

実施例 1

(キトサンの調製)

紅ズワイガニの甲殻の粉碎品200gを5%塩酸2ℓに入れて、室温において、5時間攪拌した後、溶液を濾過し、残さの固形物を水洗した。この固形物を5%水酸化ナトリウム水溶液2ℓに入れ、攪拌しながら90℃に2.5時間加熱した後、溶液を濾過し、残さの固形物を水洗した。

ここに得られたキチンを50%水酸化ナトリウム水溶液2ℓに入れ、攪拌しながら90℃に2.5時間加熱した後、溶液を濾過し、沈降した固形物を十分に水洗し、そして95℃において乾燥し、脱アセチル化度99%のキトサン41gを得た。

(N-サクシニルキトサンの調製)

上記キトサン2gを8%酢酸水溶液40mlに溶解した後、これを160 mlのメタノールで希釈した。これとは別にコハク酸無水物1.4g(キトサンのアミノ基1モルに対して0.98モルに相当する)をアセトン50mlに溶解し、得られたコハク酸無水物のアセトン溶液の全量を前記のキトサン溶液に加え、一夜放置した。沈降物を濾過した後、乾燥して

N-サクシニルキトサンの粉末2gを得た。このN-サクシニルキトサンのアミノ基の修飾率は35%であった。

実施例 2

(サクシニル化キトサンの組織適合性)

キトサンおよびその誘導体は分子鎖の官能基、特に電荷を有する官能基が組織に影響を与える場合がある。そこで、サクシニル化度を制御し分子内の電荷のバランスを調整したサクシニル化キトサン誘導体を作成し、組織適合性を検討した。比較材料としてキトサンとアテロコラーゲンをを用い、それぞれの材料の水溶液から凍結乾燥法により多孔体を作成し、分子間架橋を導入したサンプルについて、ラット背部皮下に一定期間埋入して組織反応を調べた。

実験

6～8週令のSDラット(体重150～180g)の背部皮膚全層に3cm×4cmの大きさにコの字型に切開し、バニクルスを温存しながら皮膚を剥離し、ここに2cm×3cm大の各種サンプルのスポンジを

置き、皮膚を被せて周辺(3辺)を縫合した。各サンプルは、EOGガス滅菌した後、皮下に埋入した。埋入後10日目、20日目にサンプルを取出し、10%ホルマリンで固定した後、薄切してヘマトキシリン・エオジンで染色した。

第1表 埋入試験による組織反応の評価

	コラーゲン	キトサン	S-19	S-49	S-70
好中球	0	0	0	0	0
リンパ球	0	0	1	2	2
大食細胞	0	0	1	1	0
異物巨細胞	2	2	2	2	0
線維芽細胞	2	3	2	2	0
材料の分解	2	0	1	3	溶

0: 少ない 1: やや多い 2: 多い 3: 顕著

ここで、S-19…サクシニル化19モル%のキトサン
S-49…サクシニル化49モル%のキトサン
S-70…サクシニル化70モル%のキトサン
材料が生体内で分解されている期間は炎症反応

架橋した。架橋後メタノール50mlで8回、エタノール1:水1混合液50mlで3回、最後に水50mlで2回洗浄、これをメタノール・バス中で急速に凍結し、1日間真空凍結乾燥を行った。

乾燥した多孔体は約10cm×5cm角にカットし約0.5mm厚にプレス後、E.O.G.滅菌を行った。

b) サクシニル化19モル%キトサン多孔体

Suc キトサン2.01g ヘ酢酸0.65g(1.3モル当量/NH₂)と水を加え全量125gにして溶解し1.5% Sucキトサン溶液とした。以下 a) キトサン多孔体の調製と同じ操作を行った。

c) サクシニル化49モル%キトサン多孔体

Suc キトサン2.05g ヘ水を加え全量125gとして溶解し、1.5% Sucキトサン溶液とした。これを11cm×10cm角ポリスチレン製トレイへ溶液厚2mm(溶液22g/トレイ)で分注した。分注後メタノール・バス中で急速に凍結し、2日間真空凍結乾燥を行い多孔体を得た。この多孔体をメタノール50ml中へ一晩浸漬した後、架橋した。その後メタノール50mlで8回、エタノール

が継続している期間であることを考慮して第1表の材料の分解を検討すると、キトサンはほとんど分解されないため炎症反応は長期間継続するが、キトサンを化学修飾したS-19、S-49はコラーゲンと同程度の分解速度を示し、炎症反応もコラーゲンと同程度におさえることができることがわかる。
実施例3

(置換度が異なるサクシニル化キトサン多孔体の調製)

調製方法:

a) キトサン多孔体

キトサン1.97g ヘ酢酸0.89g(1.3モル当量/NH₂)と水を加え全量125gにして溶解し1.5%キトサン溶液とした。これを11cm×10cm角ポリスチレン製トレイへ溶液厚2mm(溶液22g/トレイ)で分注した。分注後メタノール・バス中で急速に凍結し、2日間真空乾燥を行いスポンジを得た。このスポンジを1N水酸化ナトリウム5ml/メタノール45ml混合溶液中へ一晩浸漬し中和した。メタノール50mlで5回洗浄した後、

1:水1混合液50mlで3回、最後に水50mlで2回洗浄、これをメタノール・バス中で急速に凍結し、1日間真空凍結乾燥を行った。

乾燥した多孔体は約10cm×5cm角にカットし約0.5mm厚にプレス後、E.O.G.滅菌を行った。

d) サクシニル化70モル%キトサン多孔体

Suc キトサン2.07g ヘ水を加え全量125gとして溶解し、1.5% Sucキトサン溶液とした。以下 c) 49%キトサン多孔体の調製と同じ操作を行った。

架橋…架橋はジイソシアン酸ヘキサメチレン(HMDIC)をメタノール(モレキュラ・シーブスで脱水したもの)へ溶かした溶液を使用して行った。

スポンジ1枚に対しHMDIC 2.5g/メタノール50ml(=5%sol.)で30℃、16時間、振とうして反応させた。

(発明の効果)

本発明の医用材料は、優れた生体適合性を有するから、生体に使用しても、抗原性が問題になら

ず、安全に使用することができ、各種誘導体の組合せにより創傷カバー材や人工皮膚として使用した場合は、創傷面の治癒を促進し、血栓性または抗血栓性を付与したものは、止血材または人工血管として使用することができ、優れた効果を示す。

出願人 片倉チッカリン株式会社

代理人 弁理士 平 木 祐 輔

同 弁理士 石 井 貞 次